

(Mitteilung aus der Medizinischen Klinik [Dir.: Prof. St. Ruzsnyák] der königl. ungarischen Franz-Joseph-Universität, Szeged, Ungarn.)

Über Thyroxin- und Histaminantagonismus.

Von

Dr. St. Karády.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Oktober 1935.)

Als ich mich früher mit der Bestimmung der Histaminempfindlichkeit befaßte um die verschiedenen Histaminreaktionstypen an dem großen Krankenmaterial der Klinik festzustellen, fiel mir auf¹, daß Hyperthyreotiker und Basedowkranke hinsichtlich der Blutdruckschwankungen nach intravenöser Injektion von 0,005 mg Histamin, d. h. hinsichtlich der Histaminempfindlichkeit, eine besondere Gruppe bilden. Die Histaminkurve dieser Kranken gehört zum sog. III. Typus, welcher dadurch gekennzeichnet ist, daß der Blutdruck während der Reaktion nur sehr geringe Schwankungen aufweist. Die Histamininjektion wird von einer Blutdrucksenkung von nur 5—6 mm Hg und einer ähnlich geringen Steigerung begleitet. Das Profil der Kurve zeigt also einen sozusagen geraden Verlauf gegenüber den bedeutenderen Blutdruckschwankungen der zu den übrigen Typen (I., II., IV., V.) gehörenden Kranken.

Seit dieser Zeit hatte ich Gelegenheit die Histaminempfindlichkeit an einer größeren Anzahl von hyperthyreotischen und Basedowkranken zu bestimmen, woher ich meine früheren Beobachtungen bestätigen konnte. Zusätzlich wäre noch zu bemerken, daß in einzelnen Fällen bei Basedowkranken statt der minimalen Schwankungen eine etwas größere (10—15 mm Hg) Blutdrucksenkung zu finden ist. Im Vergleich mit anderen Basedowkranken überwiegen bei diesen Fällen Symptome, die nach *Eppinger* und *Hess, v. Noorden jun.* die vagotonische Gruppe der hyperthyreotischen Kranken kennzeichnen, so wie fehlender oder minimaler Exophthalmus, stark glänzende Augen, Tränen, positives *Gräfesches* Symptom neben fehlendem *Moebius-* und *Stellwagsymptom*, ausgesprochene Herzbeschwerden ohne Tachykardie, starkes Schwitzen und Durchfälle, Eosinophilie usw.

Natürlich ist eine strenge Unterscheidung zwischen den vagotonischen und sympathicotonischen Basedowkranken eine künstliche und in den meisten Fällen praktisch kaum durchzuführen. Die von *Eppinger* und *Heß* beschriebenen für den Vagotonus bzw. Sympathicotonus charakteristischen Symptome sind bei demselben Basedowkranken meistens nebeneinander aufzufinden. In diesen Übergangsfällen, also bei der Mehrzahl der Basedowkranken löst die Histamininjektion stets die für den III. Typus charakteristische, geringe Schwankungen aufweisende Histaminreaktion aus.

Aus unseren früheren Untersuchungen² ist auch bekannt, daß jene Personen, bei welchen die Blutdruckschwankungen nach Histamininjektion auf eine bestimmte Weise verlaufen — sog. II. Typus (dieser ist dadurch gekennzeichnet, daß nach einer anfänglichen Senkung eine sekundäre, den Ausgangswert oft beträchtlich übersteigende Erhöhung des Blutdruckes erfolgt) — besonders gefährdet sind. Kranke, welche diese Form der Histaminreaktion aufweisen, zeigen nach Operationen in auffallend großer Zahl Symptome von Kollapszuständen verschiedener Schwere.

Das Auftreten einer bis zum Kollaps steigenden Kreislaufinsuffizienz wurde auch an Basedowkranken nach Schilddrüsenoperationen von Chirurgen oft wahrgenommen. Diese wird heute^{3, 4} mit der, durch den Reiz der Schilddrüsenoperation hervorgerufenen sog. postoperativen Thyreotoxikose erklärt.

Sollte tatsächlich diese postoperative Thyreotoxikose die Kreislaufschwäche verursachen, so müßten wir bei einer nach der Operation wiederholten Histaminreaktion ebenfalls die, für die Hyperthyreose charakteristische, zum III. Typus gehörende Histaminkurve erhalten.

Die Histaminreaktion wurde also einige Stunden nach der Thyreoidektomie und auch einen Tag später wiederholt. Die Schwankungen der Blutdruckkurve verminderten sich durchaus nicht, ja sogar der für die Hyperthyreosis charakteristische Typus der Kurve war gänzlich verschwunden; anstatt mäßiger Blutdruckschwankungen erhielten wir ausdrückliche Blutdrucksenkung. Demnach hat der Kranke seine Histaminresistenz verloren.

Diese Typusveränderung der Kurve kann dadurch erklärt werden, daß das Hormon der Schilddrüse, das Thyroxin, mit dem Histamin sich im Gleichgewichtszustand befindet, sozusagen als dessen Antagonist aufgefaßt werden kann. Die operative Entfernung der Schilddrüse zerstört dieses Gleichgewicht und die infolge der Hyperthyreose der Kranken latente ursprüngliche Histaminempfindlichkeit kommt wieder zur Geltung.

Ich hatte bisher nur in 5 Fällen Gelegenheit die Verhältnisse nach Thyreoidektomie aus diesem Gesichtspunkt zu untersuchen; bei diesen 5 Kranken habe ich nach der Operation stets die Veränderung der ursprünglichen Kurve beobachtet, und zwar entwickelte sich bei 4 Kranken die Kurve des I., bei einem des II. Typ nach Thyreoidektomie. Was den Zustand der Kranken nach der Operation betrifft, vertrugen diejenigen 4 Kranken, deren veränderte Histaminkurve zum I. Typ überging, die Operation ohne jede Unannehmlichkeit; dagegen vertrug der Kranke, dessen Histaminkurve nach der Thyreoidektomie sich zum II. Typ umwandelte, den operativen Eingriff sehr schlecht und benötigte mehrere Tage hindurch eine energische Stimulation. Höchstwahrscheinlich hat dieser Kranke während der Operation, nach dem er

von der starken Thyroxinwirkung befreit war, seine *bis dahin latente Kollapsbereitschaft zurückbekommen*.

Die der Thyreoidektomie folgenden Kreislaufstörungen sind also als eine Form des postoperativen Kollapses zu betrachten und treten wahrscheinlich bei solchen Basedowkranken auf, die eine latente Kollapsbereitschaft besitzen.

Es sei zugleich bemerkt, daß diese Histaminreaktionen auch nach anderen chirurgischen Eingriffen, nicht nur nach Schilddrüsenoperationen wiederholt untersucht wurden, diese ergaben aber keinen wesentlichen, höchstens einen 5—10 mm Hg betragenden Unterschied im Vergleich mit dem Verlauf der ursprünglichen Histaminkurve.

Um die Frage des Thyroxin-Histaminantagonismus eingehend aufzuklären, untersuchten wir mit Rücksicht auf das ziemlich seltene Vorkommen der Schilddrüsenoperationen, Basedowkranke sobald sich der hyperthyreotische Zustand besserte, so nach therapeutischer Röntgenbestrahlung der Schilddrüse und nach wirksamer pharmakologischer Behandlung. Eine Besserung des Zustandes bezeugte das Zurücktreten der klinischen Symptome und die Verringerung des erhöhten Grundumsatzes.

Folgende tabellarische Zusammenstellung zeigt die Veränderung der Histaminkurve von 12 Basedow- bzw. hyperthyreotischen Kranken, die auf die Schilddrüse 3 therapeutische Röntgenbestrahlungen (3X1/3 H.E.D.) erhielten und einen Fall, wo wir mit Jodbehandlung (3 Tropfen 0,5% Jodkalilösung 9 Tage lang) eine Besserung erreichten.

Nr.	Name	Histamin-empfindlichkeit	Grundumsatz %	Histamin-empfindlichkeit	Grundumsatz %	Differenz Hg mm
Vor Röntgenbestrahlung				Nach Röntgenbestrahlung		
1	B. A.	125 — 10 + 0	+ 146	120 — 55 + 0	+ 89	45
2	O. R.	145 — 5 + 0	+ 91	150 — 60 + 5	+ 14	55
3	H. A.	130 — 5 + 0	+ 47	130 — 40 + 5	+ 2	35
4	K. G.	130 — 15 + 5	+ 46	125 — 40 + 0	+ 22	25
5	T. A.	150 — 5 + 5	+ 73	145 — 40 + 10	+ 15	35
6	B. K.	150 — 15 + 0	+ 62	145 — 60 + 5	+ 37	45
7	J. I.	125 — 5 + 5	+ 31	120 — 30 + 5	+ 10	25
8	K. Ä.	150 — 5 + 0	+ 57	135 — 40 + 5	+ 30	35
9	V. F.	110 — 5 + 5	+ 55	110 — 50 + 0	?	45
10	D. I.	145 — 5 + 0	+ 79	140 — 45 + 0	?	40
11	Sz. F.	165 — 5 + 0	+ 61	160 — 40 + 5	?	35
12	S. I.	130 — 5 + 5	+ 61	125 — 25 + 5	+ 45	20
Vor Jodbehandlung				Nach Jodbehandlung		
13	Sz. A.	160 — 5 + 5	— 76	160 — 35 + 5	+ 33	30

Die Zahlen in der Rubrik *Histaminempfindlichkeit* bedeuten den systolischen Blutdruckwert in mm Hg vor der Histamininjektion, das

Maximum der Blutdrucksenkung nach der Injektion und endlich die Steigung des Blutdruckes über den Ausgangswert. Die Rubrik *Differenz* zeigt die Unterschiede der Blutdrucksenkungen vor und nach der Behandlung. In 3 Fällen (9., 10., 11.) verließ der Kranke die Klinik vor der Bestimmung des Grundumsatzes.

Aus den Angaben der Tabelle ist der Zusammenhang zwischen dem Grad der Hyperthyreose und der Histaminresistenz ersichtlich. Eine größere Herabsetzung des Grundumsatzes führt stets zur Veränderung des III. Typus.

Ebenso spricht für den Thyroxin-Histaminantagonismus auch der Fall eines Myxödemkranken (H. E.). Bei der Aufnahme in die Klinik war die Histaminempfindlichkeit des Kranken nach obiger Bezeichnung

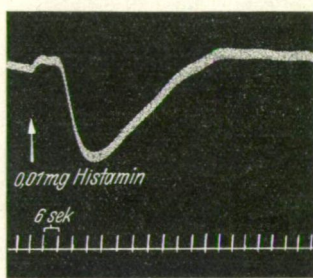


Abb. 1. Histaminkurve einer unbehandelten Katze.

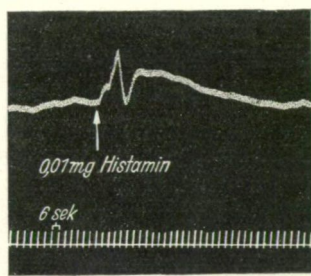


Abb. 2. Nach Thyroxinbehandlung (tägl. 3 x 1 mg s. c. 10 Tage hindurch).

125—40 + 0, der Grundumsatz —38%. Nach einer mehrwöchigen Thyroxinbehandlung, als der Grundumsatz normal wurde (+7%), veränderte sich auch die Histaminkurve: 115—10 + 5.

Unsere Voraussetzung wird auch durch Tierversuche unterstützt. Wir erhielten bei Katzen, die durch einige Wochen lang fortgeführte Thyroxinbehandlung hyperthyreotisch gemacht wurden, nach einer intravenösen Injektion von 0,01 mg Histamin nur 5—10 mm Hg Blutdrucksenkung, ja die Blutdrucksenkung blieb sogar nach der Histamininjektion völlig aus, oder führte zu einer mäßigen Blutdrucksteigerung (s. Abb. 2) gegenüber dem 20—40 mm Hg Blutdrucksenkungswerte (s. Abb. 1) gesunder, unbehandelter Katzen. (Wir registrierten die Änderungen des Carotiddruckes von Katzen, die mit Pernokton betäubt und nach Vagotomie künstlich beatmet wurden, auf einen Kymographion.)

Obige Untersuchungen deuten gewissermaßen auf die Brauchbarkeit der Histaminreaktion: sie kann auch zur Aufklärung einiger physiologischer Fragen geeignet sein (z. B. der Frage des Thyroxin-Histaminantagonismus), und mit ihrer Hilfe wird auf den Mechanismus der auf Thyreoidektomie folgenden Kreislaufinsuffizienz Licht geworfen.

Zusammenfassung.

Die *Histaminempfindlichkeit* (intravenöse Histaminblutdrucksenkung) kann im *Tierversuch* durch längere Zeit fortgeführte Thyroxinbehandlung wesentlich verringert werden.

Nach Strumektomie oder nach einer wirksamen pharmakologischen Behandlung bzw. nach einer therapeutischen Röntgenbestrahlung verloren *Basedowkranke* den für die Hyperthyreose charakteristischen Typ der Histaminreaktion und erhielten ihre ursprüngliche, bisher latente Histaminempfindlichkeit wieder. Es gelang, den Mechanismus der nach Strumektomie auftretenden schweren Zirkulationsstörungen, wofür bis jetzt die postoperative Hyperthyreose verantwortlich gemacht wurde, aufzuklären.

Schrifttum.

- ¹ *Karády*: Orv. Hetil. (ung.) 23 (1933) u. Wien. klin. Wschr. 1934 I. —
² *Rusznayák, Karády u. Szabó*: Orv. Hetil. (ung.) 14 (1934) u. Dtsch. med. Wschr. 1934 II, 1670. — ³ *Goetsch*: Ann. Surg. 94 (1931). — ⁴ *Riese*: Med. Klin. 1926, Jg. 22.
-